

8538
196
- 199

ZEITSCHRIFT FÜR
WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄT
ZU LÜBECK



Inhalt

Editorial

Zentrale klinische Forschung – Notbehelf oder Modell für die Zukunft?

Das Kolleg

Keimzelltumoren – Gesichtspunkte der Allgemeinen und Klinischen Pathologie
U. Löhrs

Originalarbeiten

Spontanverlauf und prognostische Faktoren von Lebermetastasen colorektaler Carcinome
G. Meyer, H. Bülzebruck, F.W. Schildberg

Peri- und Epineurium des N. medianus bei Karpaltunnelsyndrom. Morphologische Untersuchungen

U. Schramm, W. Kühnel, G. Lösch, M. Schrader

Langstreckige Trachealresektion mit primärer Anastomose im frühen Kindesalter
H. Halsband

Übersicht

Nuklearmedizin – quo vadis – I
H. Uthgenannt

Der besondere Fall – eine Kasuistik

Arteriitis temporalis mit Hypotonie-Syndrom und Kopfschwartennekrose
U. Schwarze, R. Lautier

Aus der Hochschule

Das Porträt

Prof. Dr. med. Ulrich Knölker

Personalia

Tagungen

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck

Bericht über das Internationale Merck-Symposium „Advances in Thyroidology: Cell and -Immunobiological Aspects“ vom 2. bis 4. Oktober 1986 in Lübeck

Die Klinik für Innere Medizin der MUL hatte in Zusammenarbeit mit dem Sonderforschungsbereich 232 der DFG das Privileg, ein Symposium über aktuelle Entwicklungen der experimentellen Schilddrüsenforschung zu organisieren. Es wurden vier Hauptthemen für dieses Symposium ausgewählt, in denen sich in den letzten Jahren wichtige zum Teil jedoch kontrovers diskutierte Entwicklungen getan hatten:

1. Expression und Präsentation von Schilddrüsen-autoantigenen bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen.
2. Die Struktur und Funktion des Thyrotropinrezeptors.
3. Die Regulation des Schilddrüsenzellwachstums sowie
4. die Diagnose und Behandlung des Morbus Basedow und der begleitenden Orbitopathie.

Im Serum von den meisten Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sind Antikörper nachzuweisen, die gegen ein Antigen, das mit Schilddrüsenmikrosomen assoziiert ist, gerichtet sind. Die Natur dieses mikrosomal (M)-Antigens blieb lange unaufgeklärt. Die brillanten Untersuchungen von P. Carayon (Marseille) wiesen nach, daß das M-Antigen und die schilddrüsen-spezifische Peroxydase (TPO) identisch sind. Das TPO-Antigen von ca. 100 kDa konnte sowohl biochemisch als auch durch Kreuzreaktionsstudien von monoklonalen Anti-TPO-Antikörpern mit Anti-M-Antikörpern identifiziert werden. Auf der Basis von P. Carayon's Arbeit konnte von A. Pinchera (Pisa) das TPO-Autoantigen auf dem apikalen Zellpol assoziiert mit den Microvilli lokalisiert werden. Da TSH, wahrscheinlich über das Adenylcyclase-System, die Expression des TPO-Antigens (wie früher für M-Antigen gezeigt worden war) stark stimuliert, sind nun alle schilddrüsen-spezifischen Autoantigene (Tg, TSH, TPO) in ähnlicher Weise mit der Schilddrüsenfunktion verbunden. Schilddrüsen-spezifische Autoantigene, die zu einer Autoimmunreaktion führen, können auch durch Jod induziert werden. E. Allen und L. Bravermann (Boston) stellten ein Tiermodell mit BB-Wistarratten vor, in dem hohe jodhaltige Diät die spontane

Entwicklung einer lymphozytären Thyreoiditis (LT) mit Tg-Antikörpern induzierte, während Methimazol die Rate von LT in diese Rattenlinie reduzierte. Dieser Jodeffekt ist nur in genetisch prädestinierten Rattenlinien zu beobachten. Ähnliche Rückschlüsse zog B. E. Wenzel (Lübeck) aus einem in-vitro Modell von Co-Kulturen humaner Schilddrüsenzellen mit T-Zellen von Basedow-Patienten. Auch hier konnte durch Präinkubation der Schilddrüsenzellen mit Jod (+ TSH) eine proliferative T-Lymphozytenimmunantwort induziert werden, die jedoch mit Co-Kulturen nichtautoimmuner Schilddrüsenpatienten nicht beobachtet wurde.

Wie werden Schilddrüsenantigene dem Immunsystem als Autoantigen präsentiert? Die klassische immunologische Vorstellung beschränkt die Antigenpräsentation auf die Makrophagen und dendritischen Zellen. Diese verarbeiten und verändern ein Antigen so, daß es auf der Makrophagenoberfläche zusammen mit den Class II (immunregulatorische Antigene, z.B. der HLA-D-Region) Antigen den spezifischen T-Lymphozyten präsentiert wird (H. Drexhage, Amsterdam). Allerdings können diese T-Lymphozyten nur reagieren, wenn die sie kontrollierenden Suppressor T-Zellen defekt oder supprimiert sind (R. Volpe, Toronto). Eine völlig andere Möglichkeit der Antigenpräsentation und damit der Initiierung der Autoimmunreaktion zeigten I. Todd und G. F. Bottazzo (London) auf. Sie wiesen als erste nach, daß auch nicht-immunkompetente Zellen, wie Schilddrüsenepithelzellen, diese (Class-II) immunregulatorischen Antigene exprimieren können. In-vivo konnten sie dies an Schilddrüsen von Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis oder mit der Basedow'schen Krankheit beobachten. Eine kontroverse Diskussion rankte sich um die Funktion und die auslösenden Faktoren dieser „irregulären“ Class-II-Expression der Schilddrüsenzellen. T. Davies (New York) zeigte, daß auf der Ebene der Messenger-RNS alle Epithelzellen der Schilddrüse gleichermaßen das Potential haben, Class-II zu exprimieren, jedoch auf der molekularen Ebene der Oberflächenantigene dies nur unter bestimmten Bedingungen und in definierten Gewebebezirken stattfindet. In-vitro- und in-vivo-Studien ergaben, daß hauptsächlich das Interferon als Induktor für das Class-II verantwortlich ist (I. Todd, R. Volpe, H. Drexhage). Allerdings vermag auch TSH in-vitro Class-II zu induzieren oder zusammen mit TPO-Antigen zu exprimieren (B. E. Wenzel, I. Todd).

Experimente mit Schilddrüsenfollikeln und lymphozytären Infiltraten normaler und autoimmuner Schilddrüsen weisen darauf hin, daß die Class-II-

Expression eher ein Sekundärphänomen der Lymphozyteninfiltration des Zielorgans ist, denn eine intrinsische Eigenschaft autoimmuner Schilddrüsenzellen (E. Khoury, San Francisco). Ähnliche Rückschlüsse zog K. H. Usadel (Mannheim) aus der Transplantation von Schilddrüsengewebe von Basedow-Patienten auf Nacktmäuse, wobei die Class-II-Expression zusammen mit den lymphozytären Infiltraten aus dem transplantierten Gewebe verschwinden. Eine vergleichbare Aussage machte G. Wick (Innsbruck) mit seinem Tiermodell der OS-Hühner, deren Prädisposition, eine spontane Autoimmun-Thyreoiditis zu entwickeln, außerhalb des immunregulatorischen MHC-Genes kodiert ist. Allerdings konnte G. F. Bottazzo zeigen, daß Class-II-exprimierende Schilddrüsenzellen sehr wohl Virusprotein als Antigen präsentieren konnten.

Als Teil des immunologischen Workshops berichtete S. McLachlan (Newcastle upon Tyne) umfassend über ihre funktionellen Untersuchungen über Effekte von Interleukin 1/2 auf Thyreozyten und intrathyreoidale Lymphozyten. Die Pokeweed Mitogen-induzierte Antikörpersynthese der intrathyreoidalen Lymphozyten wird durch Interleukine inhibiert, während TSH keinen Einfluß hat. Dagegen spielt die antikörperabhängige Zytotoxizität (ADCC) bei der Hashimoto-Thyreoiditis eine Rolle, nicht jedoch beim Morbus Basedow (U. Bogner, Berlin; S. McLachlan). U. Bogners Untersuchungen wiesen zudem auf einen noch unbekannten Autoantikörper bei der ADCC der Hashimoto-Thyreoiditis hin. Schließlich gab B. Rapoport (San Francisco) eine Einführung in sein Arbeitsprotokoll, das zum Ziele hat, das TSH-Rezeptor-spezifische Gen durch das Lambda-gt-11 Vektor-System zu klonieren.

Mit unterschiedlichen Versuchsprotokollen und verschiedenen Zellsystemen wurde versucht, die Struktur des TSH-Rezeptors darzustellen und Rückschlüsse über die Bindung von Thyreotropin und Autoantikörpern zu erhalten. J. Charreire (Paris) fand an klonierten humanen Schilddrüsenzellen (GEJ) einen TSH-Rezeptor von 48 kDa ohne Disulfidbrücke. Biochemische Analytik und Versuche mit anti-idiotypischen Rezeptorantikörpern lassen N. Farid (St. John; NF) den TSH-Rezeptor humaner Schilddrüsenzellen mit 95 kDa und zwei Untereinheiten definieren. Lebhaftes Diskussionen lösten die fundamental unterschiedlichen Konzepte von L. Kohn (Bethesda) und B. Rees Smith (Cardiff) aus. L. Kohns Ergebnisse, an der FRTL-5-Rattenzelllinie gewonnen, beschreiben einen TSH-Rezeptor von 300 kDa mit zwei Untereinheiten von

70 und 50 kDa. Die 50-kDa-Einheit beinhaltet Ganglioside, die mit TSH-bindungsinhibierenden Antikörpern (TBII) bindet, während die 70-kDa-Einheit mit der Adenylcyclase-Stimulation assoziiert ist (N. Marshall, London; L. Kohn). B. Rees Smith definiert zwei Rezeptoruntereinheiten, die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Die Untereinheit A von 50 kDa ist negativ geladen und trägt die Bindungsstellen für TSH und Autoantikörper. Verbunden durch die Disulfidbrücke ist die B-Untereinheit von ca. 28 kDa in die Lipidphase der Zellmembran verankert. Da es in diesem Modell keinen Gangliosid-Rezeptoranteil gibt, sind TSH und nur ein einziger Autoantikörper an der gleichen Bindungsstelle bioaktiv.

Eng mit der Struktur des TSH-Rezeptors ist auch das Wachstum von Schilddrüsenzellen und -gewebe verbunden, wobei Unterschiede zwischen den Untersuchungen mit Schilddrüsenzellen verschiedener Species offenbar wurden. J. Mauchamp (Marseille) etablierte ein in-vitro-Zellkultursystem, an dem er die Funktion der basalen und apikalen Zelloberfläche von Schweineschilddrüsenzellen studierte. So konnte er zeigen, daß der TSH-Rezeptor/Adenylcyclasekomplex sowie der Jodbindungsmechanismus auf dem basalen Zellpol lokalisiert sind. Weiterhin fand er, daß Thyreoglobulin zu 10% basal und 90% apikal sezerniert wird. B. Westermark (Uppsala) studierte die Wachstumsstimulation von Schweinefollikeln mit „epidermal growth factor“ (EGF) und TSH mittels des c-myc Onkogens. Dieser Marker ist mit der Proliferation von Zellen assoziiert. Nur EGF, jedoch nicht TSH, induzierte c-myc auf dem RNS-level. Ähnliche Befunde berichtete R. Gärtner (München). EGF, nicht aber TSH hatte einen direkten Stimulationseffekt auf den ³H-Thymidineinbau von Schweineschilddrüsenfollikeln zur Folge. Weiterhin wurde eine indirekte Wachstumsstimulation der Schilddrüsenfollikel durch die Produktion von „insulin like growth factor“ (IGF I) der Fibroblasten postuliert. M. Eggo (Toronto) verglich den Effekt von Wachstumsfaktoren wie EGF, IGF, Insulin und von „tumor promoting phorbol ester“ (TPA) auf das Wachstum von FRTL-5-Zellen und Schafsthyreozyten. In beiden Zellsystemen wird Wachstum durch IGF, TPA und Insulin induziert. TSH stimuliert direkt nur das Wachstum von FRTL-5-Zellen, während es in Schafsthyreozyten die Produktion von IGF-I/II reguliert. Der biologische Effekt von IGF wird durch die Expression von einem freien IGF-Bindungsprotein moduliert. J. Dumont (Brüssel) zeigte an Hundesthyreozyten, daß TSH in diesem System über die Adenylcyclase das Zellwachstum

steuert. In ähnlicher Weise findet Wachstumsstimulation bei der FRTL-5-Rattenlinie statt, die von F. Ambesi-Impiombato (Neapel) als in-vitro-Modell der Schilddrüsenfollikelzelle betrachtet wird. Neben der Adenyl-cyclase-abhängigen Wachstumsstimulation durch TSH findet G. Fenzi (Pisa) bei FRTL-5-Zellen einen Polyphosphoinosit-abhängige Stimulationsmechanismen.

Der klinisch bezogene Teil des Symposiums beschäftigte sich zum einen mit der Diagnose und Therapie von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sowie der klinischen Signifikanz von verschiedenen schilddrüsenassoziierten Autoantikörpern. R. Volpe (Toronto) stellte ein Modell dar, wie therapeutisch das defekte Autoimmunsystem beeinflusst werden kann. G. Benker (Essen) stellte eine multizentrische Studie über die Langzeiteffekte von Hoch- und Niedrigdosierung von Methimazol beim Morbus Basedow vor. H. Schleusener (Berlin) stellte eine multizentrische Studie vor, die den diagnostischen Voraussagewert von HLA-DR-Typisierung und Messung der TSH-Rezeptorantikörper überprüfen sollte. Beiden Parametern werden der prädiktive Wert in der klinischen Diagnostik abgesprochen. W. Scherbaum (Ulm) diskutierte den Wert der Schilddrüsenantikörperbestimmung für die klinische Diagnose von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen. P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne) untersuchte die Spezifität von Autoantikörpern bei der Basedow-assoziierten Ophthalmopathie. Es wurde ein Autoantikörper gegen Orbitalmuskelantigen gefunden, der jedoch auch mit anderem Muskelgewebe kreuzreagiert.

Über die Messung von TGI fand abschließend eine kontrovers geführte Diskussion der verschiedenen Arbeitsgruppen statt. Dabei wurde die Existenz von TGI bei euthyreoten Strumen in Frage gestellt.

B. E. Wenzel, P. C. Scriba